(Aus dem Basler Kinderspital [Direktor: Herr Prof. Dr. med. Freudenberg].)

Experimentelle Untersuchungen an Mensch und Tier über Kreatinurien und ihre Beeinflußbarkeit durch Dijodtyrosin und Vitamin E

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Chrétien

Arzt aus Soulce und Liestal

1944

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor
Dr. med. A. Hottinger

Tag der Promotion: 15. Juli 1943

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus «Annales Pædiatrici», Vol. 163, No. 5/6, 1944

Kreatinurien, ihre Ursachen und Bedeutung.

Physiologische Kreatinurien.

Als physiologische Keatinurie beobachten wir die Wachstumskreatinurie, die schon im frühen Kindesalter auftritt. Physiologisch gilt auch eine Kreatinurie bei der Frau während der Schwangerschaft, im Puerperium und während der Menstruation. Der erwachsene Mann scheidet im Harn kein Kreatin aus. Erst im höheren Alter, wenn die Geschlechtsfunktion erloschen ist, tritt wieder eine Kreatinurie auf.

Die physiologische Kreatinurie im Kindesalter.

In der Literatur differieren die *Altersgrenzen,* bis zu welcher die physiologische Kreatinurie im Kindesalter dauert. Nach *Kahn, Smith, Iseke* u. a. verschwindet die Kreatinurie des Kindes im Alter von 12 bis 14 Jahren, also im Pubertätsalter. Dabei ist mit Sicherheit anzunehmen, daß ein direkter Zusammenhang besteht zwischen dem Kreatinstoffwechsel und der Reife der Geschlechtsdrüsen.

Nach *Ederer* werden folgende *Kreatinmengen* im Kindesalter ausgeschieden: Der Säugling scheidet 8,1—11,3 mg pro kg Körpergewicht aus, das 2- bis 6jährige Kind 7,57—16,9 mg, das 7- bis 10jährige Kind 14,6—20,5 mg; vom 10. Jahre an bis zum Erwachsenenalter werden 17,4—25,8 mg ausgeschieden. Die ausgeschiedene Kreatinmenge variiert also stark.

Nach *Beumer* haben wir keine sichere *Erklärung* dafür, daß normale Kinder im Gegensatz zu gesunden Erwachsenen Kreatin im Harn ausscheiden. Es ist anzunehmen, daß das im Muskel endogen entstehende Kreatin, das in die Blutbahn kommt, beim Erwachsenen abgebaut, beim Kinde ausgeschieden wird. Darnach wäre eine Unfähigkeit der kindlichen Gewebe anzunehmen, das Kreatin in Kreatinin umzuwandeln *(Mellanby).* Exogen in der Nahrung zugeführtes Kreatin vermag der kindliche Organismus nicht abzubauen. Das zugeführte Kreatin wird zum großen Teil wieder ausgeschieden (55—65% des Zugeführten). Die innersekretorischen Einflüsse der Pubertät bewirken den Umschwung zur Fähigkeit der Verbrennung des exogenen Kreatins (*Beumer* und *Fasold*). Nach *Nitzecu* und *Gontzea* ist die kindliche Kreatinurie auf die Anwesenheit größerer Mengen von Wachstumshormon im

[1] Die vorliegende Untersuchung wurde unter Leitung von Prof. *Hottinger* ausgeführt.

Körper des Kindes zurückzuführen. *Irmgard Scharff* schreibt, daß außer den Geschlechtsdrüsen und neben der Geschlechtsreife noch andere innersekretorische Drüsen einen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel haben neben weiteren Vorgängen im Organismus, die für die Aenderung im Kreatinstoffwechsel bestimmend sind. Mit der Funktion der Schilddrüse soll die kindliche Kreatinurie nicht in Verbindung stehen. Ein förderndes Moment für die Kreatinurie der Jugendlichen können auch die Wachstumsvorgänge und Umbildungsprozesse mit gesteigertem An- und Abbau im Muskelgewebe sein. Ein Untervermögen der kindlichen Muskulatur zur Kreatinspeicherung infolge der geringeren Muskelmasse als beim Erwachsenen oder mangels der Sexualhormone kommt auch als Ursache der kindlichen Kreatinurie in Betracht.

In der bisher darüber erschienenen Literatur herrscht noch keine einheitliche Auffassung, ob durch die *Ernährung* eine Beeinflussung der Kreatinurie hervorgerufen werden kann. Nach *Harding* u. a. ist die Herkunft des Kreatins während des Wachstums bei jungen Hunden nicht im umgesetzten Nahrungseiweiß zu suchen. *Taylor* fand, daß bei kreatinarmer Kost die kindliche Kreatinurie nicht verschwindet. Nach diesen Forschern ist die kindliche Kreatinurie endogen bedingt und von der Nahrung unabhängig. Dagegen schreibt *Kleinschmidt*, daß das Kreatin im kindlichen Harn bei tierisch-eiweißfreier Diät auf Null herabgesetzt wird. Darnach wäre die kindliche Kreatinurie nur von der Nahrung abhängig. *Fasold* vertritt den Standpunkt, daß das Kind weder das endogene noch das exogene Kreatin verwerten kann, weshalb es auch größtenteils in den Urin ausgeschieden wird. Der Erwachsene hingegen kann exogenes (der Nahrung entstammendes) und endogenes (im eigenen Muskelstoffwechsel freigewordenes) Kreatin verwerten. Das Nahrungseiweiß hat demnach einen Einfluß auf die Kreatinausscheidung beim Kinde.

Die Kreatinausscheidung bei Kindern ist abhängig von der körperlichen Betätigung. Ueber eine erhöhte Ausscheidung nach *Muskelarbeit* ist man jedoch noch uneinig. Nach *Reich* kommt es einige Tage nach stärkster körperlicher Arbeit für mehrere Tage zu einem völligen Schwinden der physiologischen Kreatinurie. Dagegen wurde bei bettlägerigen Jünglingen eine Abnahme der Kreatinurie beobachtet gegenüber den gleichen Personen in normaler Muskelreaktion.

Die Kreatinausscheidung steht zur Kreatininausscheidung in einem reziproken Verhältnis: Bei hoher Kreatinausscheidung ist die *Kreatininausscheidung* gering und umgekehrt. Bei muskelgesunden Kindern ist die Kreatininausscheidung am höchsten. Die Herkunft des Kreatinins erscheint noch völlig unklar. In der Hauptsache gilt aber das praeformierte Kreatinin als Schlacke der Muskulatur.

Pathologische Kreatinurien.

Krankheiten mit Kreatinurie.

Während die Ausscheidung von Kreatinin als einer Stoffwechselschlacke ein normaler physiologischer Vorgang ist, wird Kreatin von gesunden Erwachsenen bei normaler, nicht extrem fleischreicher Kost nicht ausgeschieden. Die Kreatinurie bei Er-

wachsenen kann ein öfters vorkommendes Begleitsymptom bestimmter Krankheiten sein, deren kausaler Zusammenhang mit den einzelnen Krankheitsbildern noch keineswegs vollständig geklärt ist. Bei Kindern kann infolge bestimmter Krankheiten die Kreatinausscheidung stark erhöht sein.

Bei allen *Muskelerkrankungen* wird Kreatinurie beobachtet. Bei der Dystrophia musculorum progressiva *Erb* ist die Kreatinausscheidung weitaus am größten. Diese Krankheit ist eine reine Muskelsystemerkrankung. Kreatinurie findet sich auch bei spinaler progressiver Muskelatrophie, bei Myatonia congenita *Oppenheim,* bei Myotonia congenita *Thomsen,* bei neuraler progressiver Muskelatrophie, bei Myasthenia gravis pseudoparalytica u. a. Nach den Literaturangaben findet sich eine Kreatinurie bei Myopathien, wie Chorea paralytica mollis, *Feer*sche Krankheit, Mongolismus u. a. Muskelatrophien durch traumatische oder entzündliche Erkrankung des Rückenmarks und der peripheren Nerven sind auch von einer Kreatinausscheidung begleitet, so bei Poliomyelitis anterior acuta, Myelitis, Querschnittsläsionen und Polyneuritis. Trichinose weist auch eine Kreatinurie auf. Bei sekundären Muskelatrophien, wie Inaktivitätsatrophie, Gelenkrheumatismus, amyotrophische Lateralsklerose wird Kreatin im Harn ausgeschieden. Soweit es sich bis heute übersehen läßt, scheiden also alle Muskelkranken Kreatin aus.

Atmungshemmende *Gifte,* wie Blausäure, Kohlenoxyd und Narcotica, können eine Kreatinurie verursachen. Dabei entsteht eine Anoxämie, was eine Glykogenverarmung der Muskeln zur Folge hat. Vergiftungen mit Phosphor, Hydrazin und Phlorrhizin führen auch zu einer Kreatinausscheidung, die mit einer Störung der Glykogenbildung in der Leber verknüpft sind.

Endogene Kreatinurie des Erwachsenen findet sich bei *innersekretorischen* Störungen: Diabetes mellitus, Morbus *Basedow,* hypogenitale Zustände, Kastration, Nebenniereninsuffizienz (*Addison*sche Krankheit) und Akromegalie. Thyroxin ruft einen Glykogenzerfall im Muskel hervor *(Schauf).*

Infektionen gehen auch mit einer Kreatinurie einher: Scharlach, Diphtherie, Phlebitis profunda.

Bei Zuständen, bei denen ein großes Kohlehydratbedürfnis vorhanden ist, wie bei *Fieber* und bei *Hunger,* tritt eine Kreatinurie auf. Hungerkreatinurie geht wahrscheinlich auf einen außerordentlichen Abbau endogenen Eiweißes zurück. Das aus-

geschwemmte Kreatin stammt mit großer Wahrscheinlichkeit aus den abgebauten Muskeln. Körpereigener Eiweißzerfall, der mit jeder Entzündung verbunden ist, kann schon zur Kreatinurie führen.

Kostakow gibt Spontankreatinurie bei folgenden *Nervenerkrankungen* an: Neuralgien, Neuritiden, progressive Paralyse, Hirntumor u. a. Die Kreatinurie läßt sich wohl dadurch erklären, daß diese Nervenerkrankungen sekundäre Veränderungen an den Muskeln bewirken.

Eine Kreatinurie kann auch im Gefolge einer erhöhten *Eiweißzufuhr* auftreten, namentlich bei Frauen und Kindern, doch läßt sich die Kreatinausscheidung durch Eiweiß und Eiweißbausteine nur bis zu einem gewissen Grade steigern. Sie ist wahrscheinlich nur eine indirekte Folge des durch die Eiweißzufuhr gesteigerten Zellstoffwechsels.

Bei *Avitaminosen* kann das Symptom einer Kreatinurie auftreten. Nach *Verzár* bekommen Ratten, die während 12—18 Monaten Vitamin E-frei ernährt wurden, eine Muskeldystrophie und zugleich eine Kreatinurie. Bei diesem Mangel an Vitamin E ist die Kreatinurie die Folge der Störung des Muskelstoffwechsels einerseits und der Verminderung der Hypophysenvorderlappen- und Sexualdrüsen-Inkretion andererseits.

Nach *Mellanby* steht die Leber in inniger Beziehung mit der Ausscheidung und der Bildung des Kreatins. *Leberkranke* zeigen eine Kreatinurie, da eine vermehrte Bildung von Kreatin erfolgt.

Bei jeder stärkeren *cardialen Insuffizienz* konnte Kreatin im Harn gefunden werden, das parallel mit einer Besserung der Kreislaufverhältnisse wieder verschwindet. Diese Kreatinurie ist die Folge eines Glykogenzerfalls, der auf ungenügende Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur im Zustande der cardialen Dekompensation zurückgeführt wird.

Die aus manchen Beobachtungen naheliegende Annahme, daß *Acidose* Kreatinurie bedinge, ist nur teilweise richtig. Acidose kann Kreatinurie erzeugen, muß es aber nicht. Ebenso häufig ruft Alkalose Kreatinurie hervor.

Die Erhöhung der Kreatinausscheidung der Kinder bei *Rachitis* und *Tetanie* ist umstritten.

Hoff beobachtete eine Kreatinurie bei der *Marsch-Hämoglobinurie,* bei der er als weiteres Symptom der Muskelschädigung den im Harn ausgeschiedenen Farbstoff als Myoglobin, nicht als

Hämoglobin feststellen konnte. Bei der Hämoglobinurie ist eventuell ein atypischer Muskelchemismus in Aktion.

Ursachen der pathologischen Kreatinurie.

Am meisten Kreatin wird bei der Dystrophia musculorum progressiva ausgeschieden. Wir können heute noch nicht übersehen, ob und inwieweit bei der Genese dieser Krankheit eine primäre Störung der nervösen Steuerung oder des Chemismus der Muskelkontraktion vorhanden ist *(Kleinschmidt)*. Beim dystrophischen Muskel besteht neben fettig bindegewebiger Entartung ein verminderter Gehalt an Phosphagen, der je nach dem Grad der Dystrophie bis nahezu auf Null herabgehen kann, ebenso ein herabgesetzter Glykogengehalt. Diese Befunde stehen im Einklang mit der bei dieser Krankheit herrschenden Kreatinurie. Da in allen Fällen von Kreatinurie der Kreatinspiegel im Serum erhöht ist, wird gefolgert, daß die Steigerung der Kreatinausscheidung bedingt ist durch eine Mobilisierung und Ausschwemmung von Kreatin aus den Muskeln, von wo aus es vom Blutstrom zu den Nieren geführt wird. Es kann auch angenommen werden, daß das aus dem lebenden Protoplasma dem Muskel zufließende Kreatin mangels funktionsfähiger Muskelsubstanz nicht zur Ablagerung gelangen kann, wie im juvenilen Organismus oder bei Muskeldystrophie, wodurch das Kreatin im Harn ausgeschieden wird. Nach *Rosenow* hat nicht ein Muskelzerfall, sondern die Unfähigkeit, Kreatin zu speichern, eine Kreatinurie zur Folge. Die Ursache für die Kreatinurie wird auch in einer mangelhaften Resynthese der Kreatinphosphorsäure und in einer Störung der Glykogen-Milchsäure-Phase angesehen *(Milhorat)*.

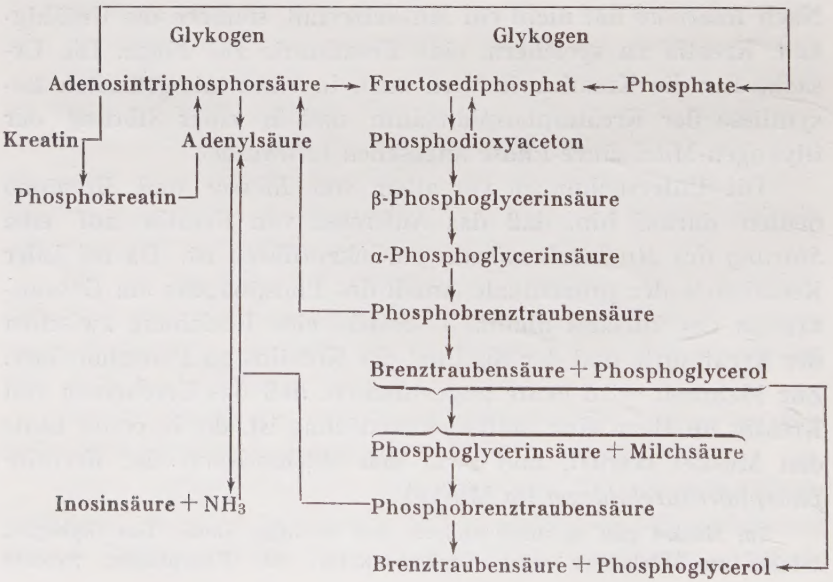
Die Untersuchungen vor allem von *Riesser* und *Brentano* deuten darauf hin, daß das Auftreten von Kreatin auf eine *Störung des Muskelchemismus* zurückzuführen ist. Da bei jeder Kreatinurie der prozentuale Anteil des Phosphagens am Gesamtkreatin des Muskels abnimmt, besteht eine Beziehung zwischen der Kreatinurie und der Bindung des Kreatins an Phosphorsäure. Zur Mehrheit wird heute angenommen, daß das Erscheinen von Kreatin im Harn eine Stoffwechselstörung ist, die in erster Linie den Muskel betrifft, und zwar den Mechanismus der *Kreatinphosphorsäurebildung* im Muskel.

Im Muskel gibt es unter anderm drei wichtige Stoffe: Das Glykogen, welches zu Milchsäure wird (Glykogenolyse), das Phosphagen, welches

in Kreatin und Phosphorsäure zerfällt, und die Adenosintriphosphorsäure, die sich zu Adenylsäure umwandelt. Die unmittelbare Quelle der zur Muskelkontraktion notwendigen Energie ist auch heute nicht bekannt, letzten Endes stammt sie aus der Verbrennung der Nährstoffe. Die Adenosintriphosphorsäure ist das Co-Enzym der Fermente der Glykogenolyse. Unter Zerfall der Adenosintriphosphorsäure in Adenylsäure und Uebertragung ihrer beiden Phosphatreste auf die Glykogeneinheit wird die Glykogenolyse in Gang gesetzt. Die Adenylsäure wird vor der Desaminierung geschützt, indem sie durch Phosphokreatin wieder zu Adenosintriphosphorsäure resynthetisiert wird. Später, nach der Glykogenolyse, funktioniert die Phosphorbrenztraubensäure als Phosphatdonator. Vorher wird aber durch die Adenosintriphosphorsäure das Kreatin in Kreatinphosphorsäure zurückverwandelt. Die Resynthese der Kreatinphosphorsäure kann auch durch Dephosphorylierung eines Intermediärproduktes der Glykogenolyse erfolgen *(Schumann)*, wobei gleichzeitig Milchsäure gebildet wird.

Der Ablauf der Glykogenolyse im Muskel ist durch die dauernde Resynthese der Adenosintriphosphorsäure aus Adenylsäure bedingt. Dafür sorgt zum Teil das Phosphokreatin. Das Phosphagen zerfällt also bei der Tätigkeit der Muskeln und wird in der Erholung wieder aufgebaut. Der Phosphagenzerfall steht nicht in direktem Zusammenhang mit der Arbeitsleistung, sondern in fester Beziehung zur Chronaxie und damit zur Kontraktionsgeschwindigkeit. Glatte Muskeln, die sich langsam kontrahieren und eine sehr große Chronaxie haben, enthalten viel weniger Phosphagen als die Skelettmuskeln. Auf Mitwirkung des Phosphagens beruht also der rasche und intensive Verlauf der Glykogenolyse in den motorischen Organen.

Schema nach Parnas über die chemischen Vorgänge im Muskel.



Bei allen Reaktionen des Kohlehydratzyklus handelt es sich nur um den Stoffwechsel in der Erholungsphase nach der Kontraktion. Ueber die Veränderungen in der Muskelfaser während der Kontraktion und über das Zustandekommen der Kontraktion berichtet uns *Verzár* in seinen neuen Untersuchungen: Die kontraktile Substanz der Muskelfibrille ist das Myosin, welches der Haupteiweißkörper der quergestreiften Muskulatur ist. Das Glykogen ist zum größten Teil an das Myosin gebunden. Es wird angenommen, daß die Kontraktionsenergie durch die Formänderung der Myosinmoleküle zustande kommt und auf molekularen Kräften beruht. Die beiden negativ geladenen Partner, Myosin und Glykogen, werden mittels Kalium in einem Symplex zusammengehalten. Es ist möglich, daß dabei auch noch Phosphorsäure beteiligt ist. Die Bindung des Kaliums an das Myosin hat die Bedeutung, daß es dieses fadenförmig elongiert erhält. *Engelhardt* und *Ljubimowa* teilten 1939 mit, daß das Ferment Adenosintriphosphatase an Myosin gebunden ist. Das Kalium-Ion wirkt auf die Stabilität der Myosinfäden durch Beeinflussung der Ladungsverhältnisse des Symplexes Myosin-Kalium-Glykogen. Durch den Nervenreiz wird Kalium aus diesem Symplex frei, der Symplex zerfällt. Die fadenförmige Myosinstruktur hört dann auf, sie geht in die zusammengeschnürte Form des verkürzten Myosins über. Mit der Absprengung des Kaliums wird ferner die Adenosintriphosphatase aktiviert. Durch die Adenosintriphosphatase-Aktivität des Myosins wird vom Substrat der Adenosintriphosphorsäure Phosphorsäure abgesprengt. Die somit freiwerdende Phosphorsäure geht zum Glykogen über und phosphoryliert dieses. Das Glykogen ist soeben, im Moment der Aussprengung des Kaliums, aus dem Myosin-Symplex befreit worden. Mit der Phosphorylierung des Glykogens beginnt sein weiterer Zerfall.

Der erste Prozeß im Verlaufe des Kontraktionsvorganges ist also das Herausfallen des Kaliums aus dem Myosin-Kalium-Glykogen-Symplex. Es tritt eine Kontraktion der fadenförmigen Myosinmoleküle ein infolge Ladungsänderungen bestimmter Seitenketten bzw. Aminosäuren im Myosinmolekül.

Bedeutung der pathologischen Kreatinurie.

Die Kreatinurie ist, wie wir gesehen haben, nicht spezifisch für eine bestimmte Krankheit, da sie sehr häufig vorkommt. Sie ist aber ein spezifisches Zeichen für einen *Glykogenzerfall* im Muskel *(Brentano),* denn jedesmal, wenn Kreatin im Harn auftritt, findet sich eine mehr oder weniger große Abnahme des Muskelglykogens. Bei der Dystrophia musculorum progressiva *Erb* kann die Höhe der Kreatinausscheidung als ein Maßstab für die Schwere der Erkrankung angesehen werden. Somit kann die Kreatinausscheidung eine prognostische Bedeutung haben. Das Symptom Kreatinurie läßt nur die Diagnose eines Zerfalls des Muskelglykogens zu. Praktische Schlüsse für die Klinik können wir aus den Ergebnissen über den Kreatinkörperstoffwechsel noch nicht schließen.

Experimentelle Untersuchungen und ihre Resultate.

Wie bereits erwähnt wurde, gibt es verschiedene Zustände, die mit einer Kreatinurie einhergehen. Möglicherweise rufen verschiedene Ursachen eine Kreatinurie hervor. Daher ist es von Bedeutung, wenn es gelingt, herauszufinden, ob auf irgendeine Weise Unterschiede der verschiedenen Kreatinurien bestehen. Da eine direkte Bestimmung des Kreatins keine Schlüsse in dieser Richtung zuläßt, kamen wir auf den Gedanken, indirekte Beweise zu suchen, die aus der Verschiedenheit der Beeinflußbarkeit einer Kreatinurie einen Rückschluß erlaubt.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht darin, zu prüfen, ob bei einigen wohlbekannten Kreatinurien, deren Genese experimentell-ätiologisch klar liegt, und die sich leicht reproduzieren lassen, Unterschiede in ihrer Beeinflußbarkeit zu finden sind.

Die Fragestellung läßt sich folgendermaßen formulieren:

1. Lassen sich Unterschiede finden in der Beeinflußbarkeit zweier toxischer Kreatinurien, der Thyroxin-Kreatinurie und der Ortho-Trikresylphosphat-Kreatinurie, und wie ist der Vergleich zur
2. oralen Kreatin-Kreatinurie und ihrer Beeinflußbarkeit durch Vitamin E bzw. Dijodtyrosin?

In der «Deutschen Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten» erschien vor zwei Jahren von *Beumer* eine Abhandlung: «Ueber kreatinspeichernde Faktoren beim Kinde.» Daraus ist zu entnehmen, daß *Beumer* folgendes nachweisen konnte:

a) Die Thyreoidinkreatinurie bei Kindern läßt sich durch C-Vitamin, Dijodtyrosin, E-Vitamin und Fluortyrosin unterdrücken.

b) Die gleichen Substanzen bringen die Kreatinurie nach Kreatinzufuhr bei Kindern zum Verschwinden, vermutlich auf dem Wege, daß die Hebung der Glykogenablagerung gleichzeitig das Speicherungsvermögen der Muskulatur für Kreatin steigert.

A. *Beeinflussung der durch Thyroxinverabreichung provozierten Kreatinurie beim Kinde durch Dijodtyrosin und Ephynal.*

Sowohl beim Kinde als auch beim Erwachsenen finden sich bei Hyperthyreosen (Morbus Basedow) hohe Kreatinwerte im

Harn. Bei Hypothyreosen (Myxödem, Kretinismus) ist das physiologisch im Kinderharn vorkommende Kreatin stark vermindert oder fehlt sogar *(Iseke)*. Dadurch ist eine frühzeitige und differentialdiagnostische Klärung der Krankheit möglich. Gibt man beim Kinde mit Hypothyreose ein Thyreoidpräparat, so steigt die Kreatinausscheidung oder tritt auf, wenn sie vorher gefehlt hat. Hingegen erscheint beim frühreifen Kinde, das keine Kreatinausscheidung hat, auch unter Gabe von Thyreoidin keine Kreatinurie. Bei normalen Kindern steigt die Kreatinurie nach Applikation von Thyreoidin. Erwachsene dagegen zeigen durch Thyreoidin keine Kreatinurie, sondern eine vermehrte Kreatinausscheidung *(Beumer)*. Nach Thyreoidektomie beim jungen Kaninchen und Hund tritt eher eine Abnahme als Zunahme der Kreatinurie auf *(Macciotta)*.

Beim athyreotischen Kinde ist das Auftreten des Kreatins nach Applikation von Thyreoidin ein wichtiger Fingerzeig, ob das Thyreoidin wirksam ist, d. h. ob genügend große Mengen gegeben werden, und ob die Tabletten überhaupt wirken *(Iseke)*. Aus allen diesen Angaben ist ersichtlich, daß der Kreatinstoffwechsel unter einem großen Einfluß der Schilddrüsentätigkeit steht.

Es gelang mit dem von älteren Internisten als wirksamstes Beruhigungsmittel bei Morbus Basedow gepriesenen sekundären Natriumphosphat, sowie mit anderen Stoffen von bekannter therapeutischer Wirkung wie Dijodtyrosin und *Lugol*scher Lösung, die Thyreoidinkreatinurie gänzlich zum Verschwinden zu bringen. Auch bei Verabreichung von Fluortyrosin (Pardinon) und von Ephynal (Vitamin E) tritt die Thyreoidinkreatinurie nicht mehr in Erscheinung *(Beumer)*. Als antithyreoidale Stoffe gelten die Vitamine A, B und C, Dijodtyrosin, Tyrosin, Fluortyrosin, Hormone wie Insulin, Nebennierenrindenstoffe, Hypophysenvorderlappen-Auszüge, ferner *Lugol*sche Lösung u. a. Diese Stoffe finden bei der *Basedow*schen Krankheit Anwendung. Zum Teil wurden diese Stoffe untersucht in der Beeinflussung auf die Thyreoidinkreatinurie mit dem Ergebnis, daß sie diese Kreatinurie aufheben. Somit konnten an Hand der Kreatinausscheidung die Antagonisten des Schilddrüseninkretes festgestellt werden.

Vitamin A-Spritzen hatten bei mit kreatinfreier Kost ernährten Kindern allmähliche Verminderung, sogar Ausbleiben der

Kreatinurie zur Folge. Diese Einwirkung scheint mit der antagonistischen Komponente des Vitamin A zur Schilddrüse zusammenzuhängen *(Vasile, Pecorella* und *Hottinger).* Bei der Beriberi-Krankheit (Avitaminose B_1) tritt eine starke Kreatinurie auf *(Vasile). Vasile* und *Pecorella* beobachteten auch unter dem Einfluß von Vitamin B_2 einen Rückgang der physiologischen Kreatinurie. Vitamin C bringt die Thyreoidinkreatinurie gänzlich zum Verschwinden und verursacht eine Verminderung der physiologischen kindlichen Kreatinurie. Bei C-Hypovitaminose soll sich eine Phosphagen- und Glykogenverminderung in den erkrankten Muskeln finden *(Hirata).* Auch bei der Dystrophia musculorum progressiva nimmt durch C-Vitamin die Kreatinurie ab. Tägliche intramuskuläre Injektionen von 30 000 internationalen Einheiten Vitamin D während 12 Tagen beeinflußten die normale Ausscheidung des Kreatins im Harn bei drei mit kreatinfreier Kost ernährten Kindern nicht *(Vasile, Hottinger). Verzár* zeigte im Rattenversuch, daß eine E-Avitaminose neben einer Muskeldystrophie eine Kreatinurie hervorruft. Durch Verabreichung von Ephynal (dl-α-Tocopherolacetat) in hohen Dosen von 200 mg ist die betreffende Kreatinurie zum Verschwinden zu bringen. Unter dem Einfluß von Ephynal in der Dosierung von 12—18 mg täglich per os nimmt die physiologische Kreatinurie der Kinder jeder Altersklasse ab *(Hottinger).* Die Thyreoidinkreatinurie beim Kinde läßt sich durch Vitamin E ganz zum Verschwinden bringen.

Versuchsanordnung und Methodik der eigenen Untersuchungen.

Zu untersuchen war am Kinde die Beeinflußbarkeit der Thyroxinkreatinurie durch E-Vitamin und Dijodtyrosin. Zwei Knaben, ein 6jähriger und ein 12jähriger, hielten während der Untersuchungszeit fleischfreie Diät und Bettruhe ein. Der 6jährige Knabe litt an einer Lymphadenitis tuberculosa colli. Nach einer Vorperiode von drei Tagen bei beiden Knaben folgte die 1. Versuchsperiode. In der Vorperiode betrug die physiologische Kreatinausscheidung beim 6jährigen im Durchschnitt 3,85 mg pro Kilogramm Körpergewicht im 24-Stunden-Harn. Bei diesem Kinde dauerte die 1. Versuchsperiode 4 Tage, während welcher Zeit es täglich 1 mg Thyroxin per os erhielt. *Beumer* hat in seinen Versuchen Thyreoidin angewandt, was ein gleichwertiges Schilddrüsenpräparat ist. Die 2. Versuchsperiode dauerte drei Tage.

Während dieser Periode nahm der Knabe täglich 1 mg Thyroxin und 200 mg Dijodtyrosin ein. Der 12jährige Knabe hatte eine Hypothyreose mäßigen Grades. Während der Vorperiode von drei Tagen schied er durchschnittlich 5,05 mg Kreatin pro kg Körpergewicht aus. In der 1. Versuchsperiode wurde dem Kinde im Zeitraum von 11 Tagen Thyroxin per os gegeben, und zwar während den ersten 5 Tagen täglich 1 mg, während den folgenden 6 Tagen täglich 2 mg. In der 2. Versuchsperiode nahm der Knabe täglich 2 mg Thyroxin und 40 mg Ephynal (dl-α-Tocopherolacetat).

Der Tagesurin der zu untersuchenden Kinder wurde gesammelt, mit Chloroform und Thymol konserviert und im Eis aufbewahrt. Die Verarbeitung wurde täglich unternommen. Die quantitative Bestimmung des Kreatinins und Gesamtkreatinins geschah mit Hilfe der *Jaffé*schen Reaktion im Stufenphotometer. Das präformierte Kreatinin wurde im Harn, der kein Eiweiß, keinen Zucker und keine Acetonkörper enthalten durfte, direkt bestimmt nach dem Vorgehen von *Lieb* und *Zacherl*. Die Reinigung der Pikrinsäure geschah durch Umkristallisieren nach der Originalmethode von *Folin*. Eine Eichungskurve nach *Lieb, Zacherl* und *Hottinger* erlaubte das Ablesen der Kreatininwerte in mg direkt aus den erhaltenen Zahlen des Stufenphotometers.

Die Hydrolyse des Kreatins in Kreatinin geschah leicht modifiziert nach *Benedikt:* 3 ccm Urin wurden mit 3 ccm 1,0 n HCl versetzt, dazu etwas Bleischrot und nun in offener Abdampfschale auf elektrisch eingestelltem Sandbad erhitzt und bei etwa 70—75 Grad eingedampft. Es blieb ein bräunlicher Rückstand, der mit 9 ccm Aqua bidestillata aufgenommen wurde. Vom Filtrat wurden 3 ccm zur Analyse verwendet. Die Abdampfschalen wurden, sobald sie trocken waren, vom Sandbad weggenommen, denn sie dürfen nicht lange in der Hitze stehenbleiben, sonst geht Kreatin verloren.

Den Kreatinwert erhielt man durch Multiplikation der Differenz aus Gesamtkreatinin und präformiertem Kreatinin mit 1,16, entsprechend dem Verhältnis der Molekulargewichte von Kreatin und Kreatinin. Um den Kreatininwert im Tagesurin zu erhalten, wurde jedesmal mit der betreffenden Anzahl ccm des Harns multipliziert, da bei der Bestimmungsmethode stets nur 1 ccm Harn verwendet wurde.

TABELLE I.

A. F., 6jähriger Knabe. Gewicht 20,5 kg.
Diagnose: Lymphadenitis tbc. colli.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform-Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	800	216,00	304,00	102,08	4,98
	2.	500	120,00	160,0	46,4	2,26
	3.	540	237,60	313,20	87,70	4,28
1. Versuchsperiode:						
Thyroxin 1 mg	4.	620	272,80	434,0	187,0	9,12
Thyroxin 1 mg	5.	420	281,40	411,60	151,03	7,37
Thyroxin 1 mg	6.	500	320,0	500,0	208,80	10,18
Thyroxin 1 mg	7.	570	252,20	393,30	163,68	7,98
2. Versuchsperiode:						
Thyroxin 1 mg, Dijodtyrosin 200 mg	8.	560	319,20	375,20	64,96	3,22
Thyroxin 1 mg, Dijodtyrosin 200 mg	9.	405	170,10	214,65	51,68	2,55
Thyroxin 1 mg, Dijodtyrosin 200 mg	10.	400	276,00	356,00	92,80	4,53

TABELLE II.

A. K., 12jähriger Knabe. Gewicht 20,7 kg.
Diagnose: Hypothyreose und geheilte Enuresis nocturna.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	800	208,00	304,00	96,00	4,64
	2.	485	135,80	198,85	73,12	3,53
	3.	935	336,60	458,15	140,99	7,00
1. Versuchsperiode:						
Thyroxin 1 mg	4.					
Thyroxin 1 mg	5.					
Thyroxin 1 mg	6.					
Thyroxin 1 mg	7.	600	222,00	378,00	179,96	8,69
Thyroxin 1 mg	8.	400	132,00	228,00	111,36	5,38
Thyroxin 2 mg	9.	900	225,00	441,00	250,56	12,10

Thyroxin 2 mg	10.	750	172,50	352,50	208,80	10,09
Thyroxin 2 mg	11.	500	145,00	335,00	220,45	10,65
Thyroxin 2 mg	12.	720	201,60	374,40	200,45	9,68
Thyroxin 2 mg	13.	600	144,00	318,00	201,84	9,74
Thyroxin 2 mg	14.	750	160,00	427,50	310,30	14,99
2. Versuchsperiode:						
Thyroxin 2 mg, Ephynal 40 mg	15.	400	108,00	212,00	120,64	5,83
Thyroxin 2 mg, Ephynal 40 mg	16.	855	273,60	427,50	178,52	8,67
Thyroxin 2 mg, Ephynal 40 mg	17.	500	235,00	370,00	156,60	7,56
Thyroxin 2 mg, Ephynal 40 mg	18.	400	160,0	244,0	97,44	4,85
Gew. 20,1 kg Thyroxin 2 mg, Ephynal 40 mg	19.	520	202,80	296,40	108,58	5,40

Ergebnisse.

Versuch I: Die Resultate der Kreatinbestimmungen sind in der Tabelle I zusammengestellt. In der Vorperiode betrug die Kreatinausscheidung des 6jährigen Knaben im Durchschnitt täglich 3,85 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Nach *Folin* und *Denis* beträgt sie bei älteren, nicht schulfähigen Kindern 3,5 bis 5,5 mg/kg. In der 1. Versuchsperiode erhöht sich die Kreatinausscheidung unter dem Einfluß von Thyroxin auf durchschnittlich 11,55 mg/kg, um in der 2. Versuchsperiode unter dem Einfluß von Dijodtyrosin wieder abzusinken auf durchschnittlich 3,43 mg/kg pro Tag. Daraus kann entnommen werden, daß die Thyroxin-Kreatinurie durch Dijodtyrosin aufgehoben wird, und daß die physiologische kindliche Kreatinurie durch das gleiche Mittel etwas vermindert wird.

Versuch II: In der Tabelle II finden sich die Resultate der Kreatinbestimmungen. Die Kreatinausscheidung des 12jährigen Knaben erreichte in der Vorperiode pro Tag durchschnittlich 5,05 mg/kg. Die 1. Versuchsperiode zeigt eine Erhöhung der Kreatinurie. Sie beträgt pro Tag im Durchschnitt 9,91 mg/kg. Das Ansteigen erfolgte langsam, wahrscheinlich infolge der Hypothyreose. Die 2. Versuchsperiode weist wieder einen Rückgang der

Kreatinausscheidung auf, der durch das Ephynal verursacht wurde. Im Durchschnitt wurden während dieser Periode täglich 6,46 mg/kg Kreatin ausgeschieden. Es kann aus diesen Befunden der Schluß gezogen werden, daß die Thyroxin-Kreatinurie durch Ephynal aufgehoben wird.

Folgerungen.

1. Die Untersuchungen von *Beumer,* wonach die Thyreoidinkreatinurie bei Kindern sich durch Dijodtyrosin und Vitamin E unterdrücken läßt, können bestätigt werden.
2. Zwischen dem Einfluß von Dijodtyrosin und von Vitamin E auf die Thyroxinkreatinurien ist kein Unterschied feststellbar.
3. An diese Ergebnisse können folgende Ueberlegungen angeknüpft werden: Das Schilddrüseninkret bewirkt eine Steigerung der Zelltätigkeit und eine erhöhte Einschmelzung von Organeiweiß, was durch die starke Kreatinausschwemmung gekennzeichnet wird *(Iseke, Beumer).* Der endogene Stoffwechsel ist erhöht, die oxydativen Prozesse sind gesteigert. Nach Erzeugung einer Thyreotoxikose durch Injektionen von Thyroxin beim Kaninchen wird der Kreatingehalt im Muskel deutlich erniedrigt *(Wang, Erling).* Es besteht eine enge Beziehung zwischen Kreatinurie und Glykogenzerfall *(Brentano).* Thyreoidin ruft in der Leber und in der Muskulatur eine Glykogenverminderung hervor, was wieder eine Kreatinausschwemmung zur Folge hat *(Beumer).* Dijodtyrosin und Ephynal bewirken vielleicht eine Hebung der Glykogenablagerung und damit gleichzeitig eine Steigerung des Speicherungsvermögens der Muskulatur für Kreatin *(Beumer).* Es besteht die Möglichkeit einer therapeutischen Nutzanwendung dieser Stoffe bei muskulären Schwächezuständen.

B. Beeinflussung der durch orale Kreatinverabreichung provozierten Kreatinurie beim Kinde durch Dijodtyrosin und Ephynal.

Bei Belastung mit 3 g Kreatin wird von gesunden Kindern die Hälfte oder mehr des Zugeführten retiniert *(Kleinschmidt).* Nach einer anderen Angabe werden bei den gesunden Kindern 19 bis 31% vom zugeführten Kreatin ausgeschieden, bei muskelkranken 65—78%. Wenn Kreatin peroral genommen wird, dann wird nicht ein bestimmter Betrag davon retiniert, sondern die retinierte Menge ist innerhalb weiter Grenzen abhängig von der verabfolg-

ten Kreatinmenge *(Milhorat)*. Der Organismus bei Erwachsenen hat in hohem Maße die Fähigkeit, verfüttertes Kreatin abzubauen, im Gegensatz zum kindlichen Organismus. Bei großen Mengen zeigen sich die Grenzen dieser Fähigkeit. Man spricht daher von Kreatintoleranz *(Beumer)*. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich ja auch beim Zucker. Eine alimentäre Glykosurie tritt auf, wenn die Zuckertoleranz überschritten wird und 150 g Glucose auf einmal genommen werden.

Neben Verfütterung von Kreatin bewirkt auch die Verfütterung vieler anderer Stoffe eine Erhöhung der kindlichen Spontankreatinurie, wie Glykokoll, Aminoessigsäure, Natriumbenzoat u. a. Nach *Ederer* wird das gefütterte Kreatin zum Teil als solches, zum Teil in einem bestimmten Verhältnis als Kreatinin ausgeschieden, das übrige im Muskelgewebe gespeichert.

Die Wirkung des Vitamin E auf die Kreatin-Kreatinurie scheint nach der Literatur umstritten zu sein. So beobachtete *Hottinger* keinen deutlichen Einfluß des Vitamin E, während *Beumer* eine Aufhebung dieser Kreatinurie durch das E-Vitamin angibt. Diese Uneinigkeit kann darauf zurückgeführt werden, daß *Beumer* 200 mg Kreatin peroral geben ließ, während *Hottinger* 1000 mg den Kindern verabfolgte. Es ist auch möglich, daß gestörte Resorptionsbedingungen, enterale Zerstörung des E-Vitamin oder andere Störungsfaktoren, die sich bei Versuchen an Kindern nie ganz ausschließen lassen, eine Rolle gespielt haben.

TABELLE III.

K. G., 11jähriger Knabe. Gewicht 29,1 kg.
Diagnose: Psychogene Magersucht.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	1440	230,40	374,40	167,04	5,74
	2.	800	624,00	720,00	141,36	4,85
	3.	1250	575,00	712,50	159,50	5,49
1. Versuchsperiode:						
Kreatin 200 mg	4.	1170	432,90	620,10	187,20	6,43
Kreatin 200 mg	5.	1120	448,00	683,20	272,83	9,38
Kreatin 200 mg	6.	1100	451,00	693,00	280,72	9,65
Kreatin 200 mg	7.	920	487,60	717,60	266,80	9,17

2. Versuchsperiode:						
Kreatin 200 mg, Dijodtyrosin 200 mg Gewicht 29,2 kg	8.	1500	225,00	330,00	121,80	4,17
Kreatin 200 mg, Dijodtyrosin 200 mg	9.	1500	615,00	750,00	156,60	5,36
Kreatin 200 mg, Dijodtyrosin 200 mg	10.	1120	571,20	683,20	129,92	4,45

TABELLE IV.

K. W., 10jähriges Mädchen. Gewicht 24,2 kg.
Diagnose: Positiver Diphtherie-Rachenabstrich.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	1000	300,00	450,00	174,00	7,19
	2.	1040	457,60	655,20	229,26	9,47
	3.	700	161,00	245,00	97,44	4,03
1. Versuchsperiode:						
Kreatin 200 mg	4.	1460	321,20	642,40	372,59	15,39
Kreatin 200 mg	5.	1000	390,00	600,00	243,60	10,07
Kreatin 200 mg	6.	—	—	—	—	—
Kreatin 200 mg	7.	1200	480,00	672,00	222,72	9,53
2. Versuchsperiode:						
Kreatin 200 mg Ephynal 40 mg Gew. 25,0 kg	8.	1400	490,00	574,00	97,44	3,90
Kreatin 200 mg Ephynal 40 mg	9.	1000	570,00	630,00	69,60	2,78
Kreatin 200 mg Ephynal 40 mg	10.	770	392,70	477,40	98,25	3,93

Versuchsanordnung meiner Untersuchungen.

Die beiden Kinder, die zu Untersuchungen dienten, wurden fleischfrei ernährt bei Bettruhe. Die Vorperiode dauerte drei Tage; die 1. Versuchsperiode erstreckte sich über vier Tage und die 2. Versuchsperiode über drei Tage. In der Vorperiode wurde die physiologische Kreatinausscheidung festgestellt. Während der

1. Versuchsperiode erhielten die Kinder zweimal täglich 100 mg Kreatin in Tee oder Suppe. In der 2. Versuchsperiode wurden beim 11jährigen Knaben außer den 200 mg Kreatin täglich zweimal 100 mg Dijodtyrosin in Tabletten verabreicht, und beim 10jährigen Mädchen außer den 200 mg Kreatin täglich zweimal 20 mg Ephynal (dl-α-Tocopherolacetat) per os.

Ergebnisse.

Versuch III: Die Kreatinwerte sind aus der Tabelle III ersichtlich. Der 11jährige Knabe schied in der Vorperiode pro Tag durchschnittlich 5,36 mg/kg Kreatin aus. Infolge Darreichung von Kreatin stieg die Kreatinurie pro Tag im Durchschnitt auf 8,65 mg/kg. Die 2. Versuchsperiode zeigt ein Absinken der Kreatinausscheidung auf 4,66 mg/kg im Durchschnitt und pro Tag, was auf den Einfluß von Dijodtyrosin zurückzuführen ist.

Versuch IV: Auf Tabelle IV kann man sehen, daß die physiologische Kreatinausscheidung des 10jährigen Mädchens während der Vorperiode täglich und durchschnittlich 6,89 mg pro Kilogramm Körpergewicht betrug. In der 1. Versuchsperiode zeigte sich eine Kreatin-Kreatinurie von 11,66 mg/kg im Durchschnitt und pro Tag. Wurde zum Kreatin noch Ephynal appliziert, so wurde weniger Kreatin ausgeschieden, und zwar nur 3,53 mg/kg durchschnittlich pro Tag, wie die 2. Versuchsperiode zeigt.

Folgerungen aus den Ergebnissen.

1. Die Kreatinurie nach Kreatinzufuhr bei Kindern läßt sich durch Dijodtyrosin und Vitamin E unterdrücken. Auch hier kann die Aussage *Beumers* bestätigt werden. *Hottinger* hat auch eine Hemmung der Kreatin-Kreatinurie durch Vitamin E gefunden.
2. Zwischen dem Einfluß von Dijodtyrosin und Vitamin E auf die orale Kreatin-Kreatinurie ist keine Differenz festzustellen.
3. Bei diesen Ergebnissen kann man folgende Betrachtungen anstellen: Nach der Verfütterung von 200 mg Kreatin beim Kinde im Schulalter wird ungefähr die Hälfte wieder als Kreatin ausgeschieden. Das gleichzeitig verabreichte Dijodtyrosin hemmt die Ausscheidung von verfüttertem Kreatin. Die gleiche Wirkung zeigt das Ephynal. Demnach haben Dijodtyrosin und Ephynal kreatinfixierende Eigenschaften. Diese Stoffe bringen

vermutlich die Kreatin-Kreatinurie bei Kindern dadurch zum Verschwinden, daß die Hebung der Glykogenablagerung gleichzeitig das Speicherungsvermögen der Muskulatur für Kreatin steigert *(Beumer)*. Die fehlende oder geringe Kreatintoleranz der Kinder wird also bedingt durch die Begrenzung der Glykogenspeicher. Der Angriffspunkt des Vitamin E im Körper ist noch ungeklärt, eventuell im Hypophysenvorderlappen *(Verzár)*. Darnach ginge der Wirkungsmechanismus über dem Wege des endokrinen Systems und Kohlehydratstoffwechsels (Glykogenablagerung aus Zucker). *Beumer* scheint, sowohl bei der Neutralisierung der Thyreoidinwirkung als auch bei der alimentären Kreatinzufuhr; ein gemeinsamer Angriffspunkt des Vitamin E in der Peripherie, d. h. direkt am Muskel, am wahrscheinlichsten.

C. *Beeinflussung der durch Ortho-Trikresylphosphat-Verabreichung ausgelösten Kreatinurie beim Kaninchen durch Dijodtyrosin und Vitamin E.*

Da somit bei den besprochenen Untersuchungen am Menschen keine Unterschiede in der Beeinflußbarkeit von experimentell erzeugten Kreatinurien zu fassen sind, hatten wir erst die Frage zu prüfen, ob eine ganz andere, ebenfalls durch eine toxische Substanz hervorgerufene Kreatinurie, die experimentell beim Tier ausgelöst werden kann, nicht doch irgendwelche Unterschiede aufdeckt.

Ortho-Trikresylphosphat (o-Tr.) hemmt in vitro und in vivo die Aktivität der Cholinesterase. Der Angriffspunkt scheint im Muskelgewebe selbst zu liegen. Veränderungen im Nervensystem sind eher als sekundäre Erscheinungen aufzufassen. Die Lähmungen bei der o-Tr.-Vergiftung haben wahrscheinlich ihre Ursachen in Störungen des Muskelstoffwechsels selbst *(Hottinger* und *Bloch)*. Dafür spricht auch die dabei auftretende Kreatinurie, welche um so intensiver ist, je schwerer die Vergiftungssymptome sind. Die Kaninchen erkranken auf peroral verabreichtes o-Tr. in der Dosierung von 0,18 g/kg an einer schweren Allgemeinvergiftung mit den klinischen Zeichen der Diarrhoe, Freßunlust, Oligurie und Gewichtsverlust. In einzelnen Fällen stellen sich Lähmungen ein und erfolgt der Tod durch Lähmung der Atemmuskulatur. Nach den Untersuchungen von *Bloch* und *Hottinger*

lassen sich die Kreatinurie und die klinischen Vergiftungssymptome durch prophylaktisch und frühzeitig einsetzende therapeutische Verabreichung von dl-α-Tocopherolacetat verhindern oder ganz erheblich abschwächen. Bei der o-Tr.-Vergiftung besteht daher die Möglichkeit einer Vitamin E-Therapie. Ueber die Beeinflußbarkeit der o-Tr.-Kreatinurie durch Dijodtyrosin ist in der Literatur noch nichts zu finden.

Versuchanordnung der eigenen Tierexperimente.

Die Kaninchen wurden einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten ein normales, gemischtes Futter (Gras, Heu, Kohl u. a.). Die Kreatinwerte wurden im 24-Stunden-Harn bestimmt. Zur Konservierung des Harns wurde in jedes Sammelgefäß 1 ccm Chloroform gegeben. Bei den meisten Tieren betrug die Kreatinmenge während der Vorperiode Null. Die Tiere 1 und 2 schieden während dieser Zeit bei einzelnen Untersuchungen Spuren von Kreatin aus.

O-Trikresylphosphat, eine ölige, geschmack- und geruchlose Flüssigkeit, wurde den Tieren in einer Dosierung von 0,14 bis 0,18 g/kg Körpergewicht auf ein Stückchen Brot geträufelt, verfüttert. Alle Tiere zeigten die üblichen Vergiftungserscheinungen mit Ausnahme des mit Ephynal behandelten Tieres. Die Kaninchen, welche zusätzlich Dijodtyrosin erhielten, bekamen dieses Mittel intravenös gespritzt, in eine Ohrvene, in der Dosis von 15—50 mg täglich. In einem Falle traten Hautnekrosen im Bereiche des Ohres und des Nackens auf, wahrscheinlich wegen der Alkalinität des injizierten Mittels. Das Ephynal wurde dem Tier 6 auch intravenös verabfolgt in der Dosis von 40—50 mg täglich.

Resultate der Tierversuche.

1. Tierversuch: Kaninchen 6 zeigte während der Vorperiode keine Kreatinausscheidung, wie aus Tabelle V ersichtlich ist. Am 4. Versuchstage erhielt das Tier 0,4 g o-Trikresylphosphat, wodurch sich die üblichen Vergiftungssymptome zeigten, begleitet von einer starken Kreatinurie, die sieben Tage anhielt, dann wieder verschwand.

2. Tierversuch: Die Kreatinwerte finden sich auf Tabelle VI. Kaninchen 7 schied in der Vorperiode kein Kreatin aus. Die Ver-

abreichung von 0,5 g o-Tr. am 4. Tage provozierte eine deutliche Kreatinurie, obschon gleichzeitig noch 15 mg Dijodtyrosin gespritzt wurden. Am 5. Versuchstage wurden nochmals 15 mg Dijodtyrosin verabfolgt und am 6. Versuchstage sogar 30 mg. Die Kreatinurie war am 5. Versuchstage stark. Am Tage darauf verendete das Tier an einer Lähmung der Atemmuskulatur, nachdem die Atemtätigkeit sehr mühsam vor sich gegangen war.

3. Tierversuch: Wie Tabelle VII zeigt, war auch das Kaninchen 8 in der Vorperiode ohne Kreatinausscheidung. Das o-Tr. wurde erst verabreicht, nachdem während drei verausgehenden Tagen 2mal 15 mg und 1mal 30 mg Dijodtyrosin gespritzt wurden. Am 7. Versuchstage wurde neben Dijodtyrosin das Gift gegeben. Innerhalb 24 Stunden zeigte sich schon eine Kreatinurie, die in den folgenden Tagen sehr anstieg, trotzdem während 7 Tagen täglich 30—100 mg Dijodtyrosin injiziert wurden. 13 Tage lang dauerte die Kreatinurie, wobei das Tier einen schwerkranken Eindruck machte. Schließlich erholte sich das Kaninchen, und das Kreatin verschwand aus dem Urin, wie beim Kaninchen 6.

4. und 5. Tierversuch: Die Kreatinwerte finden sich auf den Tabellen VIII und IX. Die Versuche und Resultate entsprechen den Tierversuchen 2 und 3. Keines der beiden Tiere ging an einer o-Tr.-Vergiftung zugrunde.

6. Tierversuch: Die Ergebnisse sind auf der Tabelle X angegeben. Außer o-Trikresylphosphat wurde diesem Kaninchen intravenös 50 mg Ephynal während 6 Tagen verabfolgt. Kreatin ist nur an einem Tage im Harn nach der o-Tr.-Vergiftung aufgetreten, und zwar in geringer Menge. Ephynal unterdrückt also die o-Trikresylphosphat-Kreatinurie.

TABELLE V.

Kaninchen Nr. 6. Gewicht 2,335 kg.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	144	109,44	109,44	0	0
	2.	253	88,55	88,55	0	0
	3.	300	96,00	96,00	0	0

Versuchsperiode:						
o-Trikresylphos-						
phat 0,4 g	4.	102	84,66	87,72	3,55	1,54
	5.	37	52,91	68,82	18,46	8,02
	6.	229	68,70	123,66	63,75	27,71
	7.	221	41,99	50,83	10,20	4,43
	8.	37	26,27	28,12	2,15	0,94
Gewicht 2,390 kg	9.	102	39,78	46,92	8,28	3,45
	10.	358	64,44	71,60	8,30	3,04
	11.	500	50,00	50,00	0	0
	12.	590	76,70	76,70	0	0
	13.	195	62,40	62,40	0	0
	14.	195	79,95	79,95	0	0

TABELLE VI.

Kaninchen Nr. 7. Gewicht 3,086 kg.

	Versuchs-tag	Urin-menge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	226	115,26	115,26	0	0
	2.	301	108,36	108,36	0	0
	3.	345	106,95	106,95	0	0
Versuchsperiode:						
o-Trikresylphos-phat 0,5 g,						
Dijodtyrosin 15 mg	4.	120	94,80	98,40	4,17	1,34
Dijodtyrosin 15 mg	5.	218	39,24	61,06	25,28	8,42
Dijodtyrosin 30 mg						
Gestorben.						

TABELLE VII.

Kaninchen Nr. 8. Gewicht 3,500 kg.

	Versuchs-tag	Urin-menge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	312	180,96	180,96	0	0
	2.	303	175,74	175,74	0	0
	3.	434	134,54	134,54	0	0

Versuchsperiode:						
Dijodtyrosin 15 mg	4.	159	100,17	100,17	0	0
Dijodtyrosin 15 mg	5.	296	94,72	94,72	0	0
Dijodtyrosin 30 mg	6.	84	94,08	94,08	0	0
o-Trikresylphos-						
phat 0,5 g,						
Dijodtyrosin 50 mg	7.	40	46,0	49,20	3,71	1,07
Dijodtyrosin 50 mg	8.	34	36,0	72,04	41,76	11,64
Dijodtyrosin 50 mg	9.	—	—	—	—	—
Dijodtyrosin 50 mg	10.	16	19,68	29,76	11,68	3,89
Gewicht 3,000 kg						
Dijodtyrosin 100 mg	11.	89	44,50	72,98	33,03	11,0
Dijodtyrosin 50 mg	12.	142	56,80	86,62	34,59	11,53
Dijodtyrosin 50 mg	13.	96	42,24	94,08	60,13	20,04
Dijodtyrosin 30 mg	14.	83	78,02	149,40	82,80	27,60
Nachperiode:						
	15.	71	69,58	131,35	70,95	23,65
	16.	93	65,10	75,33	11,87	3,95
	17.	120	79,20	114,00	40,36	13,44
	18.	65	42,25	49,40	8,29	2,76
	19.	74	62,16	63,64	1,72	0,57
	20.	230	85,10	85,10	0	0
	21.	200	74,00	74,00	0	0
	22.	142	73,84	73,84	0	0

TABELLE VIII.

Kaninchen Nr. 1. Gewicht 2,675 kg.

	Versuchs-tag	Urin-menge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	60	42,00	42,00	0	0,
	2.	280	78,40	84,00	6,49	2,43
	3.	137	67,13	67,13	0	0
	4.	151	70,97	70,97	0	0
	5.	154	83,16	84,70	1,78	0,68
	6.	154	117,04	117,04	0	0

Versuchsperiode:						
o-Trikresylphosphat 0,47 g, Dijodtyrosin 50 mg	7.	77	72,38	74,69	2,68	1,03
Dijodtyrosin 50 mg	8.	155	68,20	75,95	8,99	3,45
Dijodtyrosin 50 mg	9.	212	61,48	72,08	12,29	4,73
Dijodtyrosin 50 mg	10.	187	69,19	72,93	4,33	1,66
Dijodtyrosin 50 mg	11.	192	69,88	82,56	14,70	5,65
	12.	54	39,42	40,04	0,72	0,27
	13.	102	82,62	86,70	4,72	1,81
	14.	400	76,00	76,00	0	0

TABELLE IX.

Kaninchen Nr. 2. Gewicht 2,875 kg.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	50,0	6,00	6,00	0,00	0
	2.	386	92,64	96,50	4,47	1,55
	3.	190	83,60	83,60	0	0
	4.	245	100,45	100,45	0	0
	5.	100	56,00	61,00	5,80	2,07
Versuchsperiode:						
Dijodtyrosin 50 mg	6.	202	137,36	137,36	0	0
o-Trikresylphosphat 0,5 g, Dijodtyrosin 50 mg	7.	115	43,70	64,40	24,01	8,57
Dijodtyrosin 50 mg	8.	200	66,00	102,00	41,76	14,91
Dijodtyrosin 50 mg	9.	165	54,45	67,65	15,31	5,46
Dijodtyrosin 50 mg	10.	115	43,70	65,55	25,34	8,44
Dijodtyrosin 50 mg	11.	90	50,40	86,40	41,76	14,91
	12.	54	28,08	37,64	10,88	3,88
	13.	70	36,40	45,50	10,55	3,76
	14.	315	75,60	75,60	0	0
	15.	225	70,0	70,0	0	0

TABELLE X. Kaninchen Nr. 10. Gewicht 3,0 kg.

	Versuchstag	Urinmenge ccm	Präform. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Kreatin mg	Kreatin durch kg Körpergew.
Vorperiode:						
	1.	92	63,48	63,48	0	0
	2.	328	95,12	95,12	0	0
	3.	144	80,64	80,64	0	0
	4.	250	112,50	112,50	0	0
Versuchsperiode:						
Ephynal 50 mg	5.	103	89,61	89,61	0	0
Ephynal 50 mg	6.	130	135,20	135,20	0	0
o-Trikresylphosphat 0,54 g,						
Ephynal 50 mg	7.	40	69,20	69,20	0	0
Ephynal 50 mg	8.	94	91,18	94,00	3,27	1,09
Ephynal 50 mg	9.	120	88,80	88,80	0	0
Ephynal 50 mg	10.	72	62,64	62,64	0	0
	11.	—	—	—	—	—
	12.	—	—	—	—	—
	13.	19	11,02	11,02	0	0

Folgerungen aus den Ergebnissen der Tierexperimente.

1. Meine Tierversuche bestätigen, daß o-Tr. eine Kreatinausscheidung im Harn erzeugt, wie *Bloch* und *Hottinger* angeben.
2. Die eigenen Tierversuche zeigen, wie die Untersuchungen der erwähnten Autoren, daß Vitamin E die o-Tr.-Kreatinurie hemmt oder ganz unterdrückt, und daß die klinischen Symptome geringgradiger sind, teilweise sogar fehlen.
3. Durch Dijodtyrosin ist keine Beeinflußbarkeit der durch o-Tr. erzeugten Kreatinausscheidung möglich. Auch die Vergiftungssymptome zeigten keine Veränderung.
4. Aus diesen Resultaten kann entnommen werden:
   a) daß die Kreatinurie bei Thyroxin eine von der Kreatinurie bei o-Tr. verschiedenartige Genese hat;
   b) daß der Angriffspunkt des Vitamin E ein anderer ist als der des Dijodtyrosins;
   c) daß eine therapeutische bzw. prophylaktische Anwendung von Dijodtyrosin bei einer o.-Tr.-Vergiftung nicht in Betracht kommt, im Gegensatz zum Vitamin E.

Zusammenfassung.

1. Die Thyroxinkreatinurie bei Kindern läßt sich gleichmäßig durch Dijodtyrosin und Vitamin E unterdrücken.
2. Die alimentäre Kreatin-Kreatinurie bei Kindern wird ebenfalls durch Dijodtyrosin und Vitamin E zum Verschwinden gebracht.
3. Die durch Ortho-Trikresylphosphat-Verabreichung ausgelöste Kreatinurie beim Kaninchen läßt sich durch Dijodtyrosin nicht beeinflussen, wohl aber durch Vitamin E.
4. Daraus wird ganz allgemein gefolgert, daß bei der Beeinflußbarkeit der Kreatinurie durch Dijodtyrosin und Vitamin E verschiedene Mechanismen tätig zu sein scheinen.

Summary.

1. Thyroxin creatine-uria in children can be uniformly suppressed by means of dijodtyrosin and vitamin E.
2. Alimentary creatine-uria in children may also be got rid of by dijodtyrosin and vitamin E.
3. Creatine-uria in rabbits set up by ortho tricresylphosphate is not influenced by dijodtyrosin, is, however, affected by vitamin E.
4. It may be generally concluded that in the influencing of creatine-uria by dijodtyrosin and vitamin E two different mechanisms are apparently active.

Résumé.

1° La créatinurie thyroxinique chez les enfants peut être réduite aussi bien par la diodotyrosine que par la vitamine E.

2° La créatinurie par administration de créatine chez les enfants disparaît également sous l'influence de la diodotyrosine et de la vitamine E.

3° La créatinurie déclenchée par l'administration d'orthotricresyl-phosphate chez le lapin, n'est pas influencée par la diodotyrosine, mais elle l'est, par contre, par la vitamine E.

4° On en conclut de façon tout à fait générale que l'influence de la diodotyrosine et celle de la vitamine E sur la créatinurie, semblent relever de mécanismes différents.

Literatur.

Bansi, Dtsch. Med. Wschr., 1939, I, S. 241. — *Beumer, H.,* Z. Kinderhk., Bd. 31, 1921, S. 236; Zbl. Kinderhk., Bd. 12, 1922, S. 374; Dtsch. Zschr. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh., Bd. 5, Heft 4, 1941, S. 161; Klin. Wschr.,

1924, II, S. 2103; Z. Kinderhk., Bd. 31, 1922, S. 236. — *Beumer, H.,* und *Fasold, H.,* Klin. Wschr., 1931, I, S. 937. — *Bloch* und *Hottinger,* Z. Vitaminforsch., Bd. 13, H. 1/2, 1933, S. 9. — *Bolliger, A.,* and *Carrodus, A. L.,* Americ. J. Dis. Childr., Bd. 56, II, 1938, S. 1117. — *Brentano, C.,* Klin. Wschr., 1939, I, S. 82; Klin. Wschr. 1932, I, S. 170; Klin. Wschr., 1932, II, S. 1766. — *Chrometzka, F.,* Erg. Inn. Med., Bd. 44, 1932, S. 538. — *Czerny-Keller,* Des Kindes Ernährung, Handbuch, Bd. II, 1928, S. 556. — *Daniels, Amy, L., Hutton, Mary K.,* and *Bemice Neil,* Zbl. Kinderhk., Bd. 35, 1939, S. 373. — *Dieckhoff, J.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 35, 1935, S. 285. — *Ederer,* Mschr. Kinderhk., Bd. 23, 1922, S. 157. — *Fasold, H.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 26, 1932, S. 324. — *Goeckel, H.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 11, 1921, S. 156. — *Grzycki, St.,* Klin. Wschr., 1930, II, S. 2257. — *Guggenheim, M.,* Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. Basel 1940. — *György,* M. Pfaundler und A. Schloßmann, Handbuch der Kinderheilkunde, 1931, S. 359. — *Harding, V.,* and *Gaebler, Oliver Henry,* Zbl. Kinderhk., Bd. 14, 1923, S. 263; Zbl. Kinderhk., Bd. 16, 1924, S. 251. — *Hirata* und *Suzuki,* Klin. Wschr., 1937, II, S. 1019. — *Hottinger, A.,* Annales Paediatrici, Vol. 156, Nr. 3/4, 1941, S. 129. — *Iseke, K.,* Mschr. Kinderhk., Bd. 21, 1921, S. 338; Zbl. Kinderhk., Bd. 11, 1921, S. 437. — *Kahn, P.,* and *Smith, Nathamiel,* Zbl. Kinderhk., Bd. 33, 1937, S. 194. — *Kayser, F.,* Créatin et Créatinine, 1934. — *Kleinschmidt, H.,* Mschr. Kinderhk., Bd. 64, 1936; S. 1; Zbl. Kinderhk., Bd. 31, 1936; S. 401; Zbl. Kinderhk., Bd. 29, 1934, S. 636. — *Kindler, E.,* Klin. Wschr., 1936, II, S. 267. — *Koplowitz, E.,* Klin. Wschr., 1930, II, S. 1836. — *Kostakow,* Klin. Wschr. 1936, II, S. 1214. — *Lawson Wilkins, Block, W.,* and *Lansberg, E.,* Americ. J. Dis. Childr., Bd. 56, I, 1938, S. 461. — *Leitinger, H.,* Klin. Wschr., 1943, S. 356. — *Macciotta, G.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 18, 1925, S. 806; Zbl. Kinderhk., Bd. 15, 1924, S. 505. — *Milhorat, A. T.,* and *Wolff, H. G.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 32, 1937, S. 173. — *Milhorat, Hardy* u. a., Zbl. Kinderhk., Bd. 39, 1942, S. 540. — *Nachmansohn, D.,* Klin. Wschr., 1929, II, S. 1513. — *Nitzecu* und *Gontzea,* Klin. Wschr., 1937, I, S. 825. — *Nothhaas, R.,* Klin. Wschr., 1932, II, S. 1887. — *Oehme,* Dtsch. Med. Wschr., 1937, II, S. 1537. — *Palladin, A.,* und *Ssawron, Elene,* Zbl. Kinderhk., Bd. 21, 1928, S. 732. — *Parnas, I. K.,* Klin. Wschr., 1935, II., S. 1017. — *Poncher, H., Bronstein, J.,* et al. Americ. J. Dis. Childr., 1942, Bd. 63, I, S. 270. — *Reich, H.,* Klin. Wschr., 1940, II, S. 746. — *Rießer, O.,* und *Brentano, C.,* Klin. Wschr., 1931, I, S. 852. — *Rougichitch, O.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 20, 1927, S. 471. — *Scharff, J.,* Mschr. Kinderhk., Bd. 70, 1937, S. 205. — *Schauf, E.,* Klin. Wschr., 1939, I, S. 102. — *Schiff, E.* und *Balint, A.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 11, 1921, S. 343. — *Schumann, H.,* Erg. Inn. Med., Bd. 62, 1942, S. 876. — *Schwarz,* Jb. Kinderhk., Bd. 72, 1910, S. 549. — *Terroine, E., Bonnet, R., Dammanville, P.,* and *Mouret, G.,* Americ. J. Dis. Childr., Bd. 47, I, 1934, S. 409. — *Thomas, K.,* Klin. Wschr. 1939, I, S. 69. — *Vasile, B.,* e *Pecorella, F.,* Zbl. Kinderhk., Bd. 36, 1939, S. 368; La Pediatria. Nr. 2, 1939, S. 130; La Pediatria, Nr. 47, 1939, S. 475; Zbl. Kinderhk., Bd. 38, 1940, S. 282; Americ. J. Dis. Childr., Bd. 61, I, 1941, S. 155. — *Vague, J.,* et *Duna, J.,* La Créatine, Etude physio-pathologique, 1939. — *Verzár, F.,* Schweiz. Med. Wschr. 1939, S. 738; Zbl. Kinderhk., Bd. 37, 1939, S. 222; Z. Vitaminforsch., Bd. 9, 1939, S. 242; Theorie der Muskelkontraktion, 1943. — *Wang, Erling,* Zbl. Kinderhk., Bd. 37, 1939, S. 451; Klin. Wschr., 1937, I, S. 170.

Herrn Professor *Hottinger,* der mir mit Rat und Tat bei meiner Arbeit zur Seite stand, gebührt mein aufrichtigster Dank. Für meine Untersuchungen stellte mir Herr Professor *Freudenberg* das Laboratorium des Basler Kinderspitals zur Verfügung, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin. Auch möchte ich Herrn Professor *Edlbacher* meinen Dank aussprechen für seine chemischen Angaben über die Kreatinkörper. Die chemischen Präparate für die Tierversuche stellte in freundlicher Weise die Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung, wofür ich bestens danke.